

# **FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL EN UCI BOGOTÁ 2010 - 2012**

Paula Duque

Dinia Corzzo

Eduard Naranjo

Alejandro Reyes

Ángela Hernández



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

**CES**

*Un Compromiso con la Excelencia*  
*Personería Jurídica 11154 de agosto 4 de 1978*

# **FACTORES ASOCIADOS A FRACASO TERAPÉUTICO EN PACIENTES CON SEPSIS ABDOMINAL EN UCI BOGOTÁ 2010 - 2012**

**Trabajo de Tesis para optar por el título de  
Especialista en Epidemiología**

**Tutor: Dr. Jhonny Beltrán**  
**Médico Internista**  
**Magister en Epidemiología**



**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO**

**CES**

*Un Compromiso con la Excelencia*  
*Personería Jurídica 11154 de agosto 4 de 1978*

# Introducción

- 1900: mortalidad 90%
  - 1930: Kishner, principios básicos IIA: eliminación foco, remoción tejido necrótico, drenaje abscesos. Mortalidad 50%
  - Uso de antibióticos: 40%
  - Manejo integral, UCI: 30%
- • Guirao X, et al. Recomendaciones en el tratamiento antibiótico empírico de la infección intraabdominal. Cir Esp. 2009.
  - • Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2008.
  - • Marshall J, et al. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. Crit Care Med 2003.

# Introducción

- La IIA es la segunda causa de infección que ingresa a las unidades de cuidado intensivo, con una mortalidad hasta de 30% dependiendo de los diferentes estudios (11 – 30%)
- Registro EPISEPSIS, 10 UCI (826 pacientes) en Colombia: la IIA ocupó el segundo puesto, siendo 18,16% de los ingresos por causas infecciosas, superado por la infección respiratoria (29,54%)

Brun-Buisson C, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274:968–74.

Molina, F., Díaz C., et al. Perfil microbiológico de la Infecciones en Unidades de Cuidados Intensivos de Colombia (EPISEPSIS Colombia). Med Intensiva 2011; 35:75-83.

# Introducción

A pesar de un mejor conocimiento de la fisiopatología de la infección grave, de las pruebas diagnósticas, el tratamiento antibiótico, los cuidados perioperatorios y la técnica quirúrgica, todavía un porcentaje relevante de pacientes con este diagnóstico desarrollan estadios avanzados de infección y precisan el ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos.

# Introducción

La identificación temprana de pacientes de alto riesgo, permitirá un seguimiento más cercano, y de esta manera hacer intervenciones oportunas.

# Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los factores asociados al fracaso terapéutico en pacientes con sepsis abdominal que ingresan a la unidad de cuidado intensivo?

# Objetivos

## Principal

Identificar los factores asociados al fracaso terapéutico y desenlaces adversos en pacientes con sepsis abdominal, en adultos de tres unidades de cuidado intensivo de hospitales de referencia en Bogotá – Colombia, entre el año 2010 y 2012.



# Objetivos

## Específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes que cursan con infección intraabdominal grave e ingresan a la unidad de cuidado intensivo.
- Establecer la severidad de la enfermedad al ingreso en UCI, estimado con APACHE II y SOFA.
- Describir la evolución clínica y paraclínica hasta el día 4, de los pacientes con sepsis abdominal que se encuentren en UCI.

# Objetivos

## Específicos

- Determinar cuáles son los factores asociados a falla al tratamiento (muerte) de pacientes con sepsis abdominal que requieran manejo en UCI.
- Determinar cuáles son los desenlaces adversos de los pacientes que fracasan (días estancia en UCI, días ventilación mecánica, reingreso a UCI, recuperación de la función intestinal) en la unidad de cuidado intensivo en pacientes con sepsis abdominal.

# Metodología

## Diseño del Estudio

Se realizó un estudio de casos y controles, sin emparejamiento, no aleatorizado, multicéntrico.

- Casos: pacientes mayores de 18 años admitidos en UCI con diagnóstico de sepsis abdominal secundaria y terciaria y que durante la estancia presentaron fracaso terapéutico.
- Controles: pacientes mayores de 18 años admitidos en UCI con diagnóstico de sepsis abdominal secundaria y terciaria sin fracaso terapéutico.

# Metodología

## Definiciones Operativas

- Sepsis abdominal: infección intraabdominal asociado a respuesta inflamatoria sistémica, esta última definida como la presencia de dos o más de estos criterios: leucocitosis o leucopenia, taquicardia, taquipnea, hipocapnia, fiebre o hipotermia.
- Fracaso terapéutico: se definió como muerte en el paciente con sepsis abdominal, que puede ocurrir desde el ingreso hasta los 28 días de seguimiento.

# Metodología

## Hipótesis

- Hipótesis Nula: No hay diferencia en la presencia de factores de riesgo entre los pacientes con sepsis abdominal que sobreviven y los que fallecen.
- Hipótesis Alternativa: La presencia de ciertos factores de riesgo es diferente entre los pacientes con sepsis abdominal que sobreviven y los que fallecen.

# Metodología

## Población de Estudio

Pacientes mayores de 18 años de edad, que ingresaron a UCI con Dx de sepsis de origen abdominal en tres hospitales, entre el 2010 y 2012:

- ✓ Fundación Cardioinfantil
- ✓ Hospital Meissen E.S.E
- ✓ Hospital Cardiovascular del Niño de Cundinamarca

# Metodología

## Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de sepsis de origen abdominal debida a peritonitis secundaria o terciaria, que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo mayores de 18 años.

## Criterios de Exclusión

- Pacientes embarazadas
- Pacientes inmunosuprimidos (cáncer, VIH, trasplante)
- Pancreatitis
- Peritonitis primaria; pacientes con diálisis CAPD
- Pacientes con pobre pronóstico a corto plazo
- Malformaciones congénitas

# Metodología

- Muestra: Cálculo con la formula J. Feliss

Con un alfa 0.05

Poder 80%

236 pacientes

Apareamiento 1:1

Exposición en controles 31%

OR 2.2

- Se asumió la sobrevida de los controles cuando hubo terapia empírica inapropiada en 31%
- Fx asociado a mortalidad la de terapia antibiótica inapropiada, cuando están presentes gérmenes gram negativos MR (OR de 2.2; IC95% 1.215–3.899)



# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis descriptivo
- Análisis bivariado
- Análisis multivariado (RL)
- $p < 0.05$
- SPSS versión 18

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis descriptivo
  - ✓ Promedios y desviación estándar de las variables de naturaleza cuantitativa (Edad, APACHE II, SOFA y ácido láctico, tiempo en horas de inicio de antibiótico y tiempo de cirugía, días de ventilación mecánica y estancia en cuidado intensivo)
  - ✓ Cálculo de proporciones de las variables de naturaleza cualitativa (Comorbilidades, órgano comprometido, características clínicas, aislamiento microbiológico y resistencia bacteriana, antibiótico y complicaciones médicas y quirúrgicas)

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis bivariado
  - ✓ Para evaluar las diferencias entre los grupos de éxito y fracaso con el tratamiento se utilizó ji cuadrado de las variables cualitativas o Fisher para los valores esperados menores de 5.
  - ✓ Para las variables continuas, se evaluó el supuesto de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov. Cuando se confirmó, las comparaciones se efectuaron por medio de la prueba t de Student para muestras independientes.

# Metodología

## Análisis Estadístico

- Análisis multivariado
  - ✓ Regresión logística para determinar los factores asociados a fracaso terapéutico.
  - ✓ Análisis de contingencia que descartaron variables (Varias regresiones logísticas )
  - ✓ Asociaciones: cálculo de OR, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%, todos los valores de p fueron de dos colas y los valores menores a 0.05 fueron considerados estadísticamente significativos.

# Consideraciones Ética

- De acuerdo a la resolución número 008430 de 1993 de la República de Colombia expedida por el Ministerio de Salud y según el Título II, capítulo 1, artículo 11, esta es una investigación de riesgo mínimo, ya que se trata de un estudio de carácter retrospectivo, en el cual no se realizó intervención alguna, ni se modificó el manejo requerido por cada uno de los sujetos.
- No se consideró el requerimiento de la firma de un consentimiento informado.

Aprobado por Comité de Ética e Investigación.

# Resultados

- 235 pacientes con Dx Sepsis Abdominal, que ingresaron a UCI
- 62 casos (26.3%), 173 controles (73.7%)

# Tabla 1. Características generales de los pacientes

|                    | Generales                        | Casos                            | Controles                        | p       |
|--------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|---------|
|                    | N = 235                          | N = 62                           | N = 173                          |         |
|                    | Promedios y Frecuencias (DS o %) | Promedios y Frecuencias (DS o %) | Promedios y Frecuencias (DS o %) |         |
| <b>Edad (años)</b> | 58.5 (DS 19.8)                   | 66.6 (DS 17.5)                   | 55.6 (DS 19.8)                   | < 0.001 |
| <b>Género</b>      |                                  |                                  |                                  |         |
| <b>Femenino</b>    | 110 (46.7%)                      | 28 (45.2%)                       | 82 (47.4%)                       | 0.762   |
| <b>Masculino</b>   | 125 (53.2%)                      | 34 (54.8%)                       | 91 (52.6%)                       |         |
| <b>APACHE II</b>   | 14 (DS 7.1)                      | 18.9 (DS 7.3)                    | 12.3 (DS 6.2)                    | < 0.001 |
| <b>SOFA</b>        | 6.5 (DS 3)                       | 8.2 (DS 3.2)                     | 6 (DS 2.8)                       | < 0.001 |

# Tabla 1. Características generales de los pacientes

| Características       | Generales  |      | Casos      |      | Controles  |      | p       |
|-----------------------|------------|------|------------|------|------------|------|---------|
|                       | N = 235    |      | N = 62     |      | N = 173    |      |         |
|                       | FRECUENCIA | %    | FRECUENCIA | %    | FRECUENCIA | %    |         |
| Comorbilidades        |            |      |            |      |            |      |         |
| Disfunción miocárdica | 63         | 27   | 21         | 34   | 42         | 24.3 | 0.150   |
| HTA                   | 96         | 41.2 | 36         | 58   | 60         | 34.7 | < 0.001 |
| Renales               | 38         | 16.3 | 20         | 32.3 | 18         | 10.4 | < 0.001 |
| Respiratoria          | 30         | 12.8 | 11         | 17.7 | 19         | 11.0 | 0.176   |
| Desnutrición          | 8          | 3.4  | 1          | 1.6  | 7          | 4.0  | 0.685   |
| Diabetes Mellitus     | 39         | 16.7 | 13         | 21   | 26         | 15.0 | 0.289   |
| Obesidad              | 14         | 6    | 1          | 1.6  | 13         | 7.5  | 0.121   |
| Autoinmunidad         | 14         | 6    | 7          | 11.3 | 7          | 4.0  | 0.058   |
| Hepáticas             | 6          | 2.6  | 3          | 4.8  | 3          | 1.7  | 0.191   |



# Tabla 1. Características generales de los pacientes

|                        | Generales  |    | Casos      |       | Controles  |       | p     |
|------------------------|------------|----|------------|-------|------------|-------|-------|
|                        | N = 235    |    | N = 62     |       | N = 173    |       |       |
| ORIGEN DE LA INFECCIÓN |            |    |            |       |            |       |       |
|                        | FRECUENCIA | %  | FRECUENCIA | %     | FRECUENCIA | %     | p     |
| Intestino Delgado      | 97         | 41 | 25         | 40.32 | 72         | 41.62 | 0.859 |
| Colon                  | 73         | 31 | 26         | 41.94 | 47         | 27.17 | 0.031 |
| Hígado y vía biliar    | 62         | 26 | 16         | 25.81 | 46         | 26.59 | 0.904 |
| Estómago               | 15         | 6  | 1          | 1.61  | 14         | 8.09  | 0.125 |
| Urinario               | 9          | 4  | 4          | 6.45  | 5          | 2.89  | 0.249 |
| Ginecológico           | 3          | 1  | -          | -     | 3          | 1.73  | 0.568 |
| Esófago                | 2          | 1  | 1          | 1.61  | 1          | 0.58  | 0.459 |

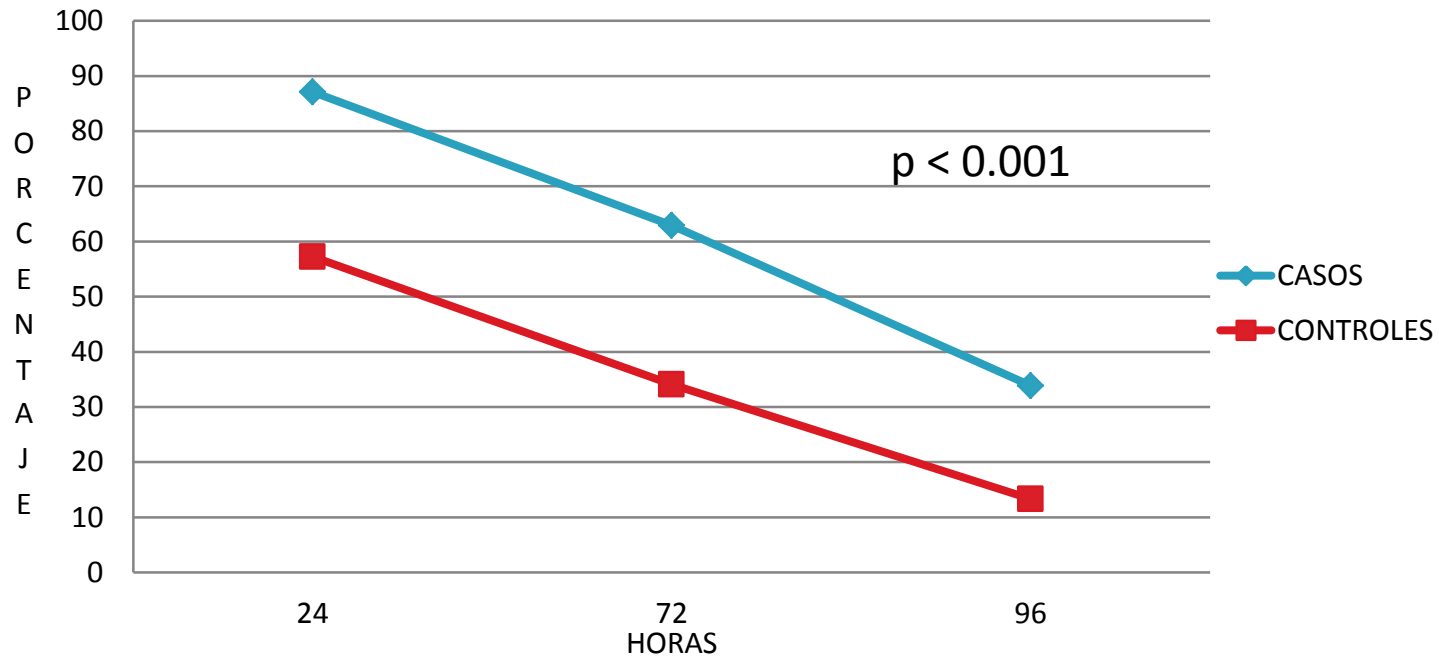
# Tabla 1. Características generales de los pacientes

| Características            | Generales  |    | Casos      |       | Controles  |       | p     |
|----------------------------|------------|----|------------|-------|------------|-------|-------|
|                            | N = 235    |    | N = 62     |       | N = 173    |       |       |
|                            | FRECUENCIA | %  | FRECUENCIA | %     | FRECUENCIA | %     |       |
| DESCRIPCIÓN CLÍNICA        |            |    |            |       |            |       |       |
| Peritonitis Secundaria     | 134        | 57 | 37         | 59.68 | 97         | 56.07 | 0.622 |
| Terciaria                  | 101        | 43 | 25         | 40.32 | 76         | 43.93 |       |
| Peritonitis Localizada     | 123        | 52 | 36         | 58.06 | 87         | 50.29 | 0.293 |
| Difusa                     | 112        | 48 | 26         | 41.94 | 86         | 49.71 |       |
| Peritonitis Fecal          | 61         | 26 | 16         | 25.81 | 45         | 26.01 | 0.975 |
| CARACTERÍSTICAS DE CIRUGÍA |            |    |            |       |            |       |       |
| Abdomen Abierto            | 107        | 46 | 35         | 56.45 | 72         | 41.62 | 0.044 |
| Cirugía programada         | 104        | 60 | 25         | 40.32 | 79         | 45.66 | 0.467 |
| Cirugía a demanda          | 115        | 49 | 36         | 58.06 | 79         | 45.66 | 0.094 |

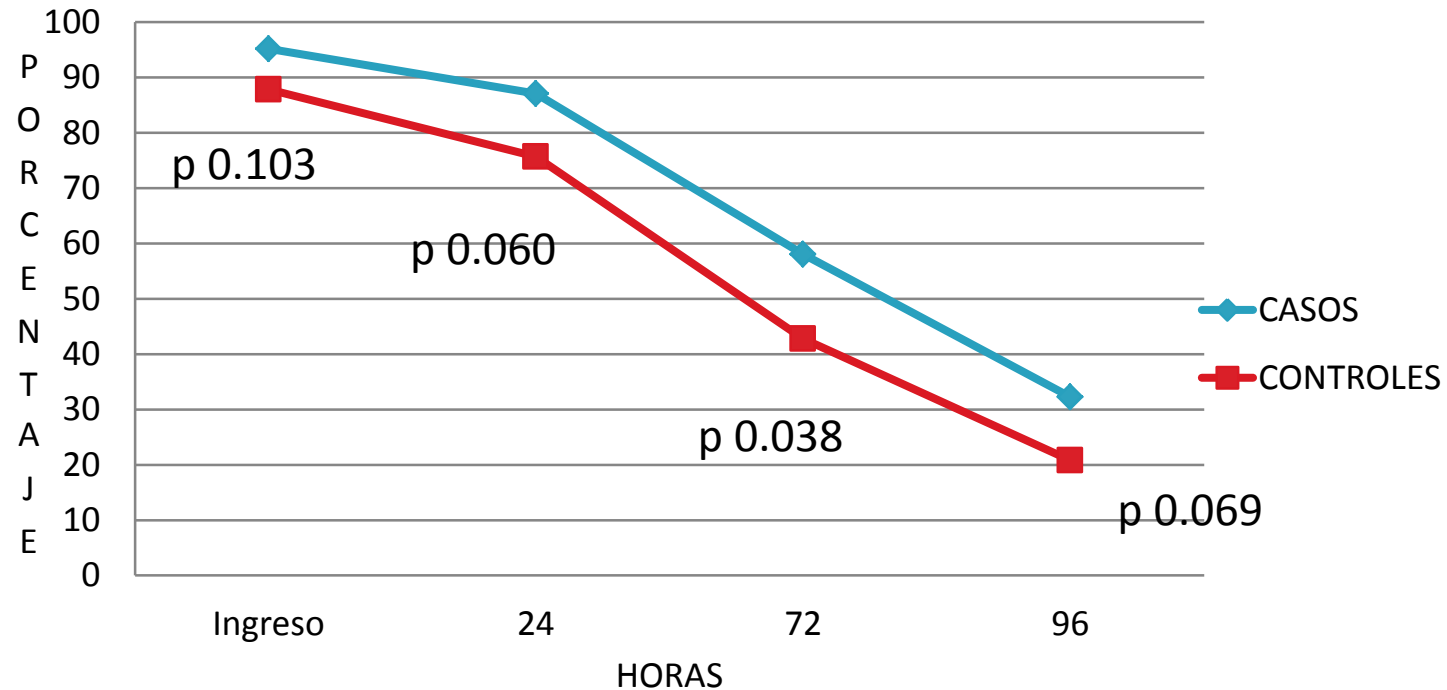
# Tabla 1. Características generales de los pacientes

| Características               | Generales  |    | Casos      |       | Controles  |       | p       |
|-------------------------------|------------|----|------------|-------|------------|-------|---------|
|                               | N = 235    |    | N = 62     |       | N = 173    |       |         |
|                               | FRECUENCIA | %  | FRECUENCIA | %     | FRECUENCIA | %     |         |
| Complicaciones Médicas        |            |    |            |       |            |       |         |
| Falla Renal                   | 100        | 43 | 43         | 69.35 | 57         | 32.95 | < 0.001 |
| Cardiovasculares              | 83         | 35 | 38         | 61.29 | 45         | 26.01 | < 0.001 |
| Coagulopatía                  | 61         | 26 | 33         | 53.23 | 28         | 16.18 | < 0.001 |
| Neurológicas                  | 36         | 15 | 16         | 25.81 | 20         | 11.56 | 0.008   |
| Falla Hepática                | 31         | 13 | 14         | 22.58 | 17         | 9.83  | 0.011   |
| Hemorragia de vías digestivas | 20         | 9  | 9          | 14.52 | 11         | 6.36  | 0.048   |
| SDRA                          | 18         | 8  | 7          | 11.29 | 11         | 6.36  | 0.264   |
| Otras                         | 38         | 2  | 21         | 33.87 | 17         | 9.83  | < 0.001 |
| Complicaciones Quirúrgicas    |            |    |            |       |            |       |         |
| Fístula                       | 36         | 15 | 16         | 25.81 | 20         | 11.56 | 0.008   |
| Intestino Corto               | 19         | 8  | 10         | 16.13 | 9          | 5.20  | 0.007   |
| Otras                         | 33         | 14 | 14         | 22.58 | 19         | 10.98 | 0.024   |

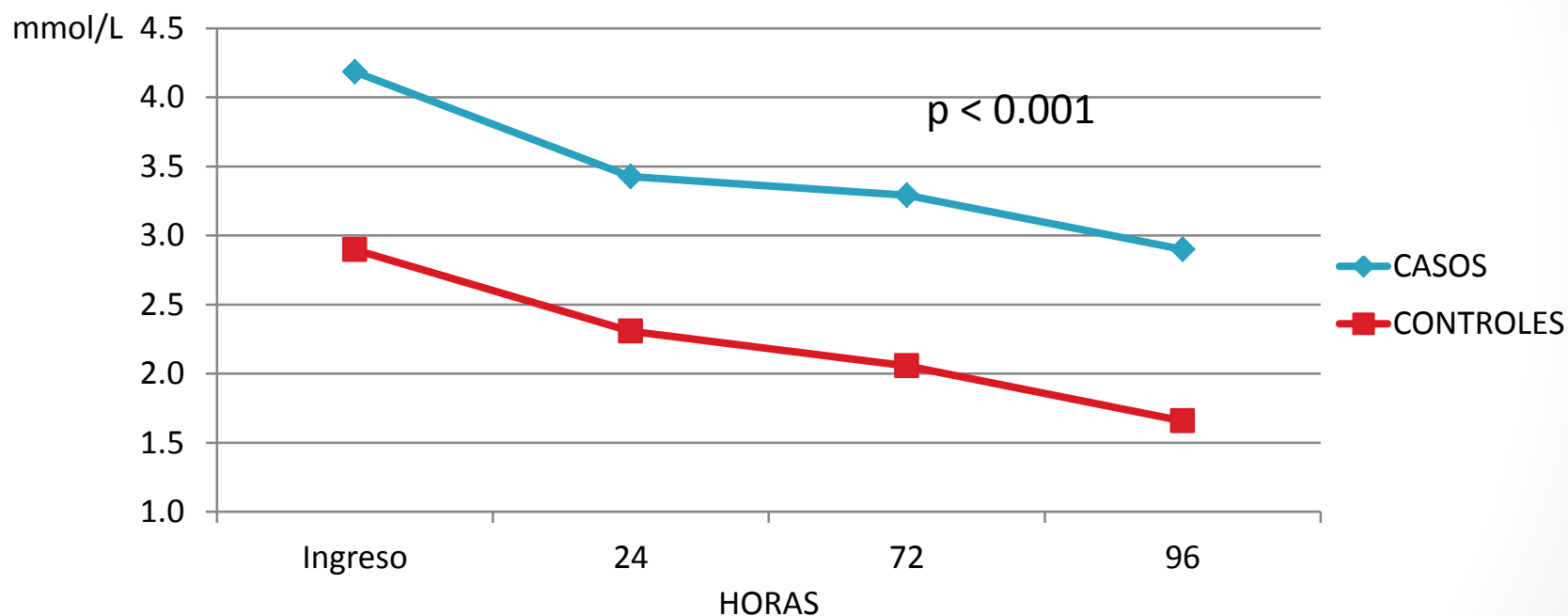
# Figura 1. Choque a través del tiempo



## Figura 2. Respuesta inflamatoria sistémica a través del tiempo



# Figura 3. Nivel de ácido láctico en el tiempo



## Tabla 2. Seguimiento terapéutico y desenlaces

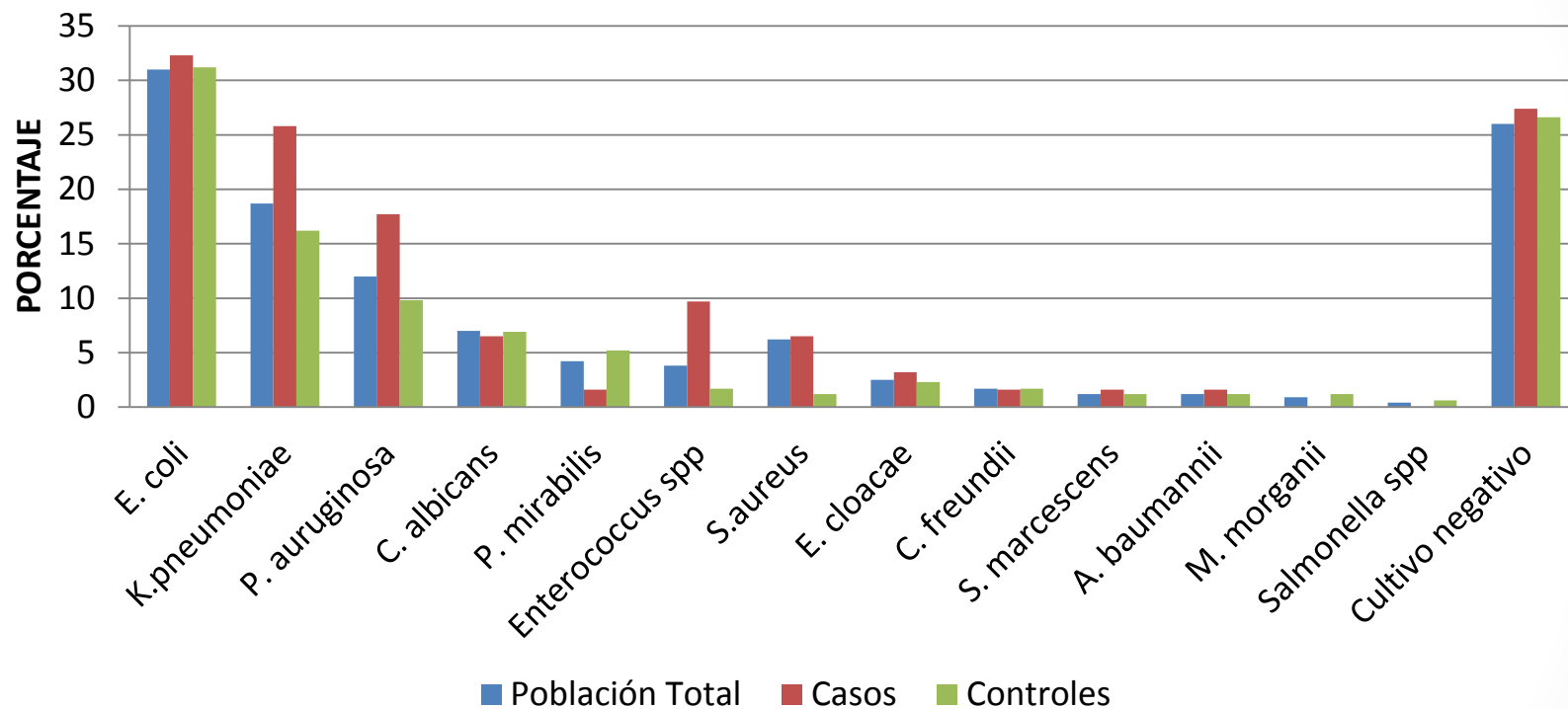
| Variable   | Población Total<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(% o DS) | Casos<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(DS o %) | Controles<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(DS o %) | p     |
|--|---|---|---|-------|
| Antibiótico acorde al antibiograma                                       | 95 (40.4%)  | 28 (45.2%)                                      | 67 (38.7%)  | 0.376 |
| Cambio de antibiótico entre las 72 y 96 horas de iniciado el tratamiento | 125 (53.2%)   | 34 (54.8%)                                      | 91 (52.6%)  | 0.762 |
| Uso de antibiótico hasta tres meses previo al ingreso                    | 80 (34%)  | 25 (40.3%)                                      | 55 (31.5%)  | 0.224 |
| Tiempo Dx-antibiótico (horas)  | 11.68 (DS 12)   | 11.2 (DS 9.9)                                   | 11.8 (DS 12.6)                                      | 0.756 |

## Tabla 2. Seguimiento terapéutico y desenlaces

| Variable                              | Población Total<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(DS o %) | Casos<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(DS o %) | Controles<br>Promedios y<br>Frecuencias<br>(DS o %) | p     |
|---------------------------------------|---|---|---|-------|
| Tiempo Dx -<br>Cirugía (horas)        | 24.2 (DS 32.5)  | 22.7 (DS 25.5)                                  | 24.6 (DS 34.5)                                      | 0.709 |
| Nutrición<br>Parenteral a 96<br>horas | 80 (34%)  | 26 (41.9%)                                      | 54 (31.2%)  | 0.126 |
| Días ventilación<br>mecánica          | 6.14 (DS 7.8)   | 6.34 (DS 6.5)                                   | 6.06 (DS 8.2)                                       | 0.793 |
| Días estancia UCI                     | 9.49 (DS 9.2)   | 10.31 (DS 9.5)                                  | 9.19 (DS 9.1)                                       | 0.427 |
| Reingreso UCI                         | 29 (12.3%)  | 8 (12.9%)                                       | 21 (12.1%)  | 0.875 |



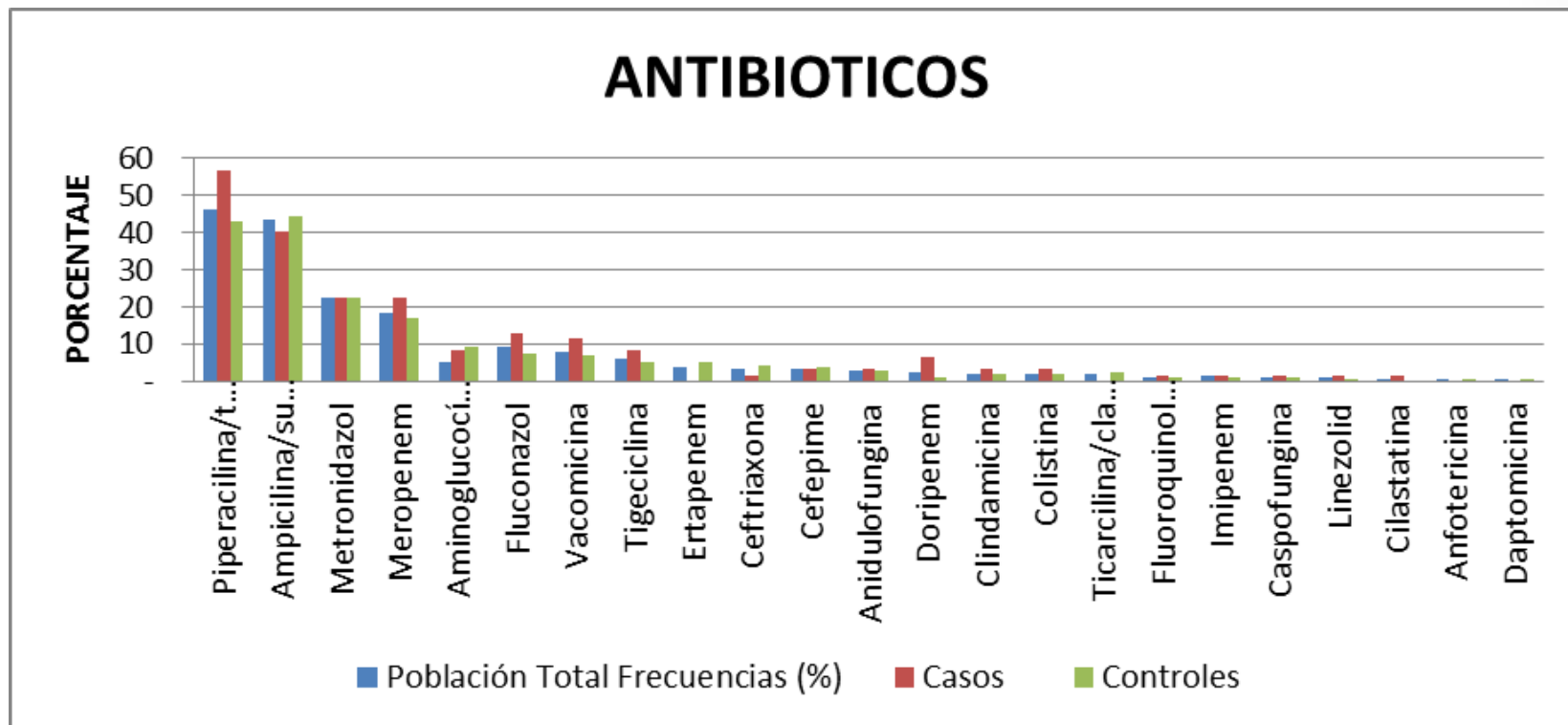
# Figura 4. Porcentaje de aislamiento bacteriano



## Tabla 4. Características de la resistencia bacteriana

| Resistencia bacteriana                     | Población total<br>Frecuencia (%) | Casos (%) | Controles (%) | p     |
|--|-----------------------------------|-----------|---------------|-------|
| <b>Betalactamasa de espectro extendido</b> | 36 (15.3)                         | 21        | 13.3          | 0.45  |
| <b>AMPc</b>                                | 18 (7.6)                          | 11.3      | 6.4           | 0.552 |
| <b>KPC</b>                                 | 17 (7.2)                          | 8.1       | 6.9           | 0.86  |
| <b>SAMR</b>                                | 3 (1.2)                           | 3.2       | 0.6           | 0.358 |
| <b>EVR</b>                                 | 0                                 | 0         | 0             | 0.679 |
| <b>E. coli Resistente Ampi/Sulbactam</b>   | 22 (9.3)                          | 11.3      | 8.7           | 0.793 |

# Figura 5. Porcentaje de uso de antibióticos



Variables con significancia  
estadística para RL  
(Análisis Contingencia)

Edad

Comorbilidad: HTA

Microbiología: *S. aureus*, *Enterococo*

Órgano: colon

Choque 24, 72, 96 horas; SIRS 72 horas

APACHE II/SOFA (Colinealidad)

Abdomen Abierto

Complicación: neurológica  
(Plausibilidad biológica)

Complicaciones: falla renal,  
cardiovascular, coagulopatía, falla  
hepática, HVD, fístula

Método Forward: 5 pasos

*Enterococo*

Coagulopatía

Falla renal

Disfunción cardíaca

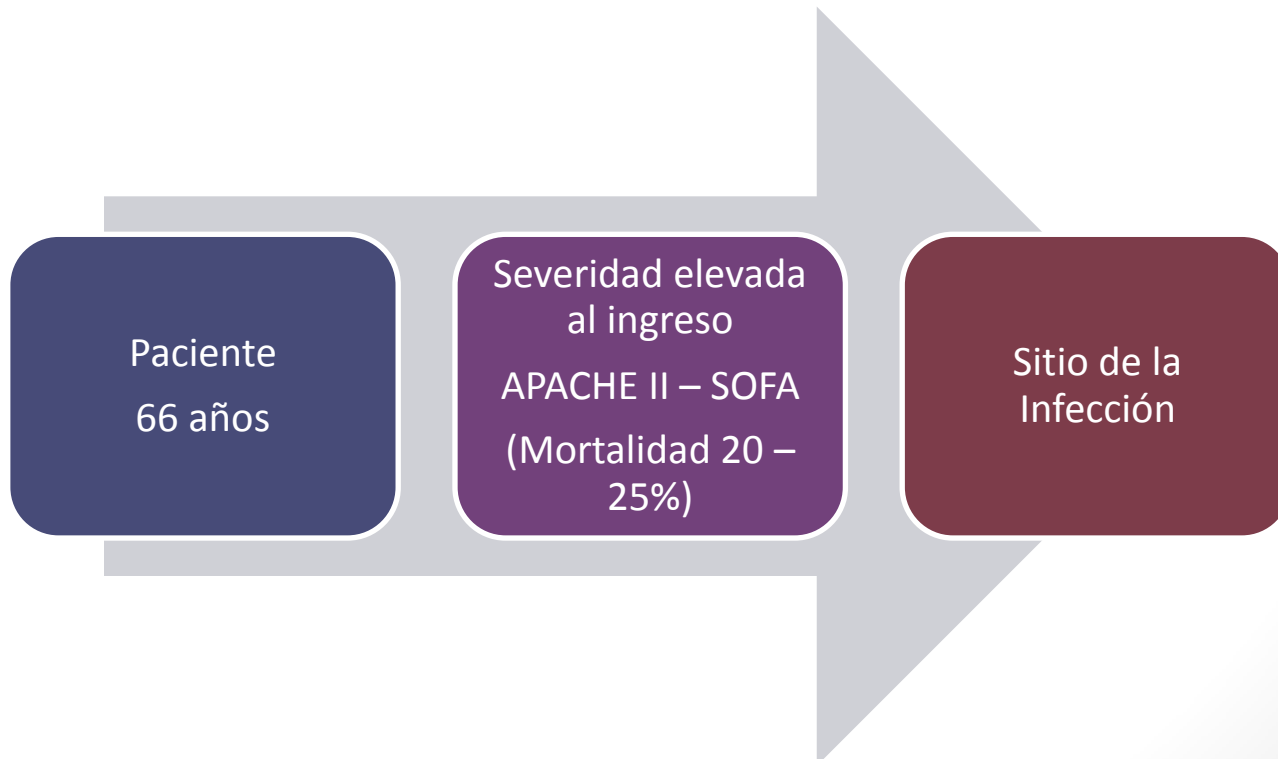
Edad

**Tabla 5. Factores asociados a fracaso con el análisis de multivariado**

| <b>VARIABLE</b>         | <b>OR</b> | <b>IC95%</b>  | <b>p</b> |
|-------------------------|-----------|---------------|----------|
| <i>Enterococcus spp</i> | 10.5      | 2,08 - 53     | 0.004    |
| Coagulopatía            | 3.57      | 1.64 - 7.75   | 0.001    |
| Falla renal             | 3.19      | 1.49 – 6.84   | 0.003    |
| Disfunción cardíaca     | 2.3       | 1.08 - 5      | 0.029    |
| Edad                    | 1.02      | 1.001 – 1.044 | 0.038    |

# Discusión

- Segunda causa de sepsis que ingresa a UCI (18%)
- Morbimortalidad elevadas (literatura 30% vs nosotros 26.3%)
- Identificación de pacientes de alto riesgo que presenten falla con el tratamiento médico quirúrgico instaurado



# Discusión

- Etiología: hepatobiliar, intestino delgado, colon
- Factores asociados a fracaso:
  - ✓ APACHE
  - ✓ Retraso en la intervención inicial
  - ✓ Edad
  - ✓ Comorbilidades asociadas
  - ✓ Peritonitis difusa o fecal
  - ✓ Imposibilidad de control de foco
  - ✓ Malignidad
  - ✓ Estado nutricional deficientes

## *Enterococcus* *spp*

- Sitges-Serra A, López MJ, et al. Postoperative enterococcal infection after treatment of complicated intra-abdominal sepsis. Br J Surg 2002;89:361-7
- Burnett RJ, Haverstock DC, et al. Definition of the role of enterococcus in intraabdominal infection: analysis of a prospective randomized trial. Surgery 1995;118:716-21

## Coagulopatía

- Amara U, Flierl MA, Rittirsch D, et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. J Immunol 2010;185:5628-36
- Ren J, Zhao Y, et al. Complement depletion deteriorates clinical outcomes of severe abdominal sepsis. PLoS One 2012;7:e47095.

## Falla renal

- Díaz de León M, Moreno SA, González Díaz DJ, Briones GJ. Severe sepsis as a cause of acute renal failure. Nefrologia 2006;26:439-44
- Regueira T, Andresen M, Mercado M, Downey P. Physiopathology of acute renal failure during sepsis. Med Intensiva 2011;35:424-32.



## Disfunción miocárdica

- Russell JA, Boyd J, Nakada T, Thair S, Walley KR. Molecular mechanisms of sepsis. Contrib Microbiol 2011;17:48-85.
- Cain BS, Meldrum DR, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. Crit Care Med 1999;27:1309-18.

## Edad

- Schechter WP, Ivatury RR, Rotondo MF, Hirshberg A. Open abdomen after trauma and abdominal sepsis: a strategy for management. J Am Coll Surg 2006;203:390-6.

# Limitaciones

- Estudio de casos y controles
- El número de observaciones con peritonitis fecal fue baja en nuestra población.
  - Descrito en la literatura como factor de mortalidad en este tipo de pacientes.
- La falta de sistematización de las historias clínica en algunas instituciones.
  - Limitó la obtención de los datos.
- No se valoró objetivamente el grado de desnutrición de nuestros paciente.
  - Medición de albumina.
  - Otros determinantes del estado nutricional de los pacientes.

# Fortalezas

- Los resultados coinciden con los reportados en otros estudios.
  - Valores de mortalidad descrita
  - Mortalidad esperada por las escalas predictoras (APACHE II y SOFA)
  - Localizaciones de mayor mortalidad (Vía biliar, intestino delgado y grueso)
- En nuestro estudio confirmamos los principales factores asociados al fracaso terapéutico.
  - Falta en la literatura que describieran estos factores de manera prospectiva.
- Se analizó la falla renal específicamente en pacientes con sepsis abdominal
  - Los demás trabajos han sido en pacientes septicos de cualquier origen

# CONCLUSIONES

Mortalidad asociada:

- Edad avanzada
- Falla renal aguda
- Disfunción miocárdica
- Coagulopatía
- Infección por *Enterococcus spp.*

# CONCLUSIONES

- Prevenir la presencia de estas complicaciones
- Disminuir la posibilidad de fallecimiento
- Vigilancia estrecha
- Intervención precoz

# CONCLUSIONES

- Patología multifactorial
- Es necesario un estudio prospectivo aleatorizado para mejor estimación del impacto de estos factores en la mortalidad.
- Evaluar el beneficio de identificación y prevención e intervención temprana de estos factores.

Gracias